

Un modèle d'étude du fonctionnement du cerveau

Rémi Gervais (professeur Université Lyon 1)

Nicolas Fourcaud-Trocmé (chargé de recherche au CNRS)

CNRS Researchers (10)

Buonviso, Nathalie
 Chaput, Michel
 Duchamp-Viret, Patricia
 Ferry, Barbara
 Fourcaud-Trocmé, Nicolas
 Litaudon, Philippe
 Mouly, Anne-Marie
 Plailly, Jane
 Ravel, Nadine
 Royet, Jean-Pierre

Prof/Assistant-Prof (4)

Amat, Corine
 Gervais, Rémi
 Julliard, Karyn
 Paulignan, Brigitte

PhD/Post-Doc (5)

Aimé, Pascaline
 Briffaud, Virginie
 Courtiol, Emmanuelle
 Esclassan, Frédéric
 Hégoburu, Chloé

Technical staff

Farget, Vincent	25%
Garcia, Samuel	25%
Godinot, Florette	50%
Messaoudi, Belkacem	25%
Thévenet, Marc	25%
Animal keeper	50%

Administrative staff

Allegro, Manuela	25%
Léger, Florence	25%
Vuillemard, Denis	12.5%



nsc.c
neurosciences · sensorielles · comportement · cognition

UMR 5020

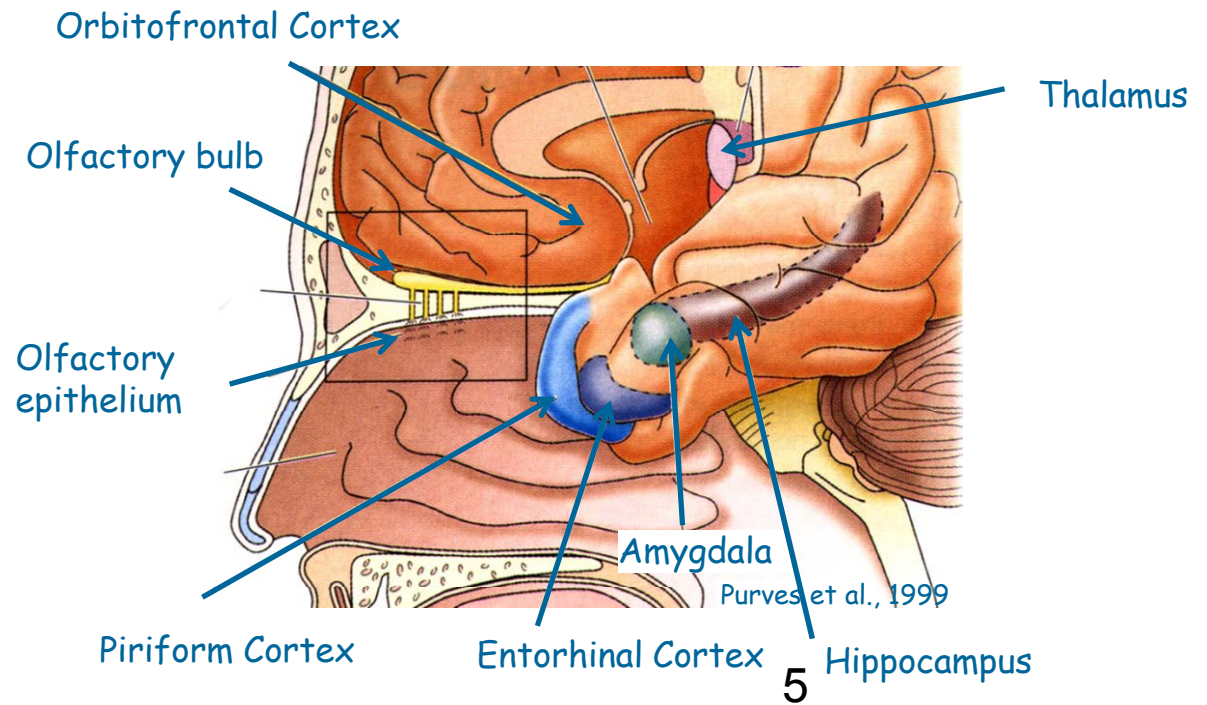
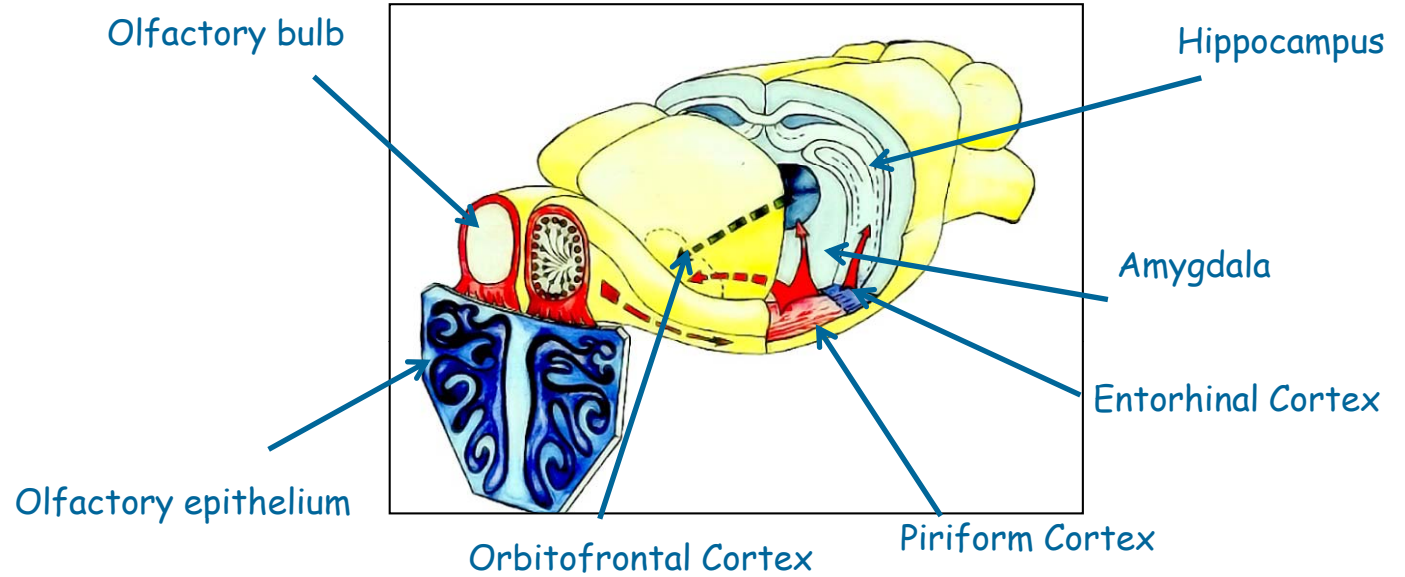


Deux questions centrales des neurosciences:

**Comment le monde extérieur est-il représenté par le cerveau ?
- le problème du code neuronal**

**Comment l'expérience modifie les représentations neuronales
-le problème de la mémoire**

Organisation des voies olfactives



Questions spécifiques :

Comment les substances odorantes sont-elles représentées par le cerveau olfactif ?

- le problème du code neuronal: dynamique neuronale

Comment l'expérience modifie les représentations neuronales des odeurs aux différents étages de traitement

-le problème de la mémoire: réseaux et mécanismes

Comment les substances odorantes sont-elles représentées par le cerveau olfactif ?

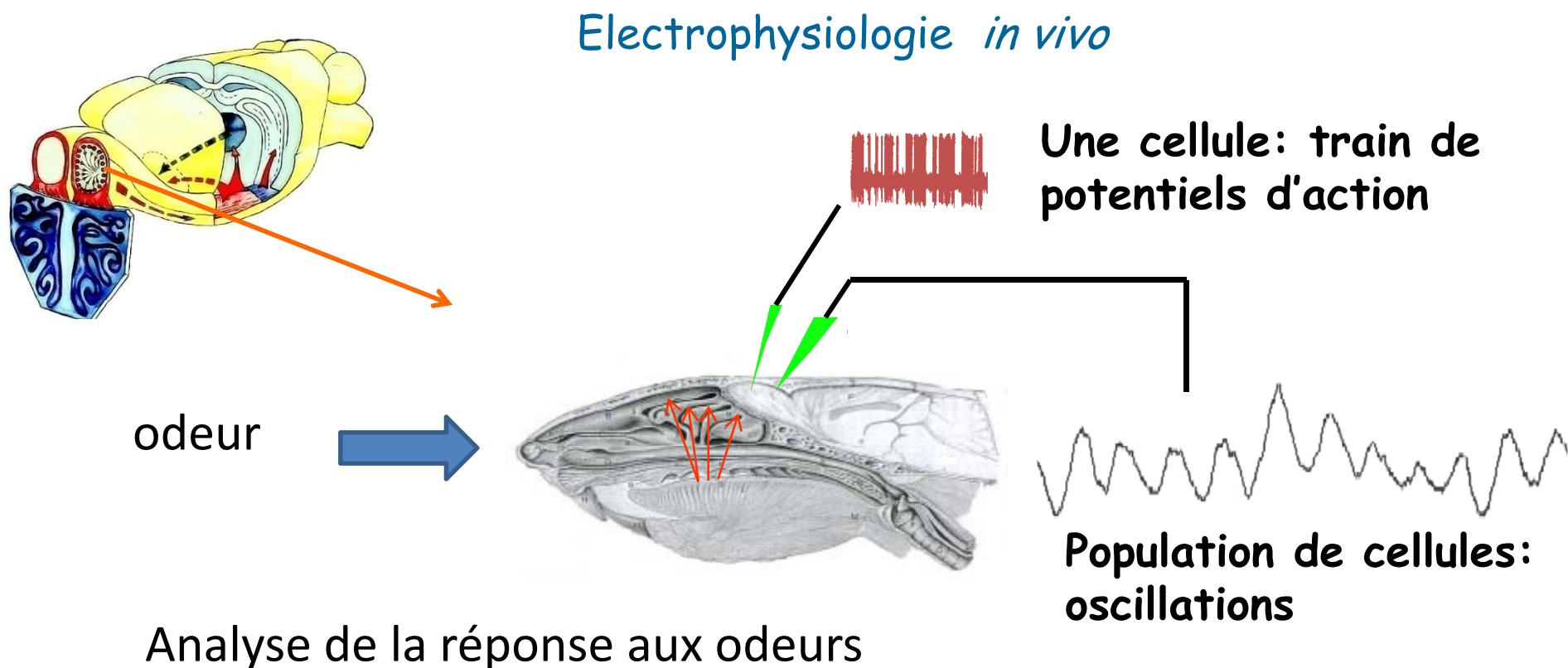
- enregistrer l'activité neuronale en réponse aux odeurs
 - une cellule à la fois
 - plusieurs cellules individuelle à la fois
 - des grandes populations de cellules

Comment l'expérience modifie les représentations neuronales des odeurs aux différents étages de traitement

- enregistrer l'activité neuronale dans un vaste réseau

Comment les substances odorantes sont-elles représentées par le cerveau olfactif ?

- enregistrer l'activité neuronale en réponse aux odeurs
 - une cellule à la fois
 - plusieurs cellules individuelles à la fois
 - des grandes populations de cellules



Code neuronal:

- comprendre le déterminisme de la dynamique des réponses
- comprendre la signification informationnelle de l'activité neuronale (taux de décharge, synchronisation, oscillations...)

Mémoire:

- faire le lien entre comportement et activité neuronale
corrélats neuronaux de la reconnaissance

Autour de la neurobiologie

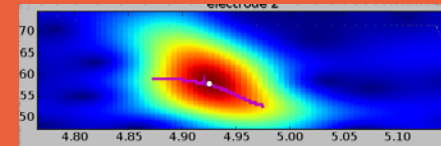
Poste
expérimental



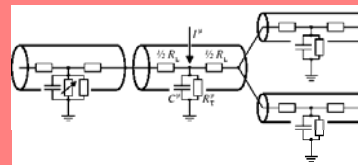
Neurobiologie



Traitement
du signal



Modélisation



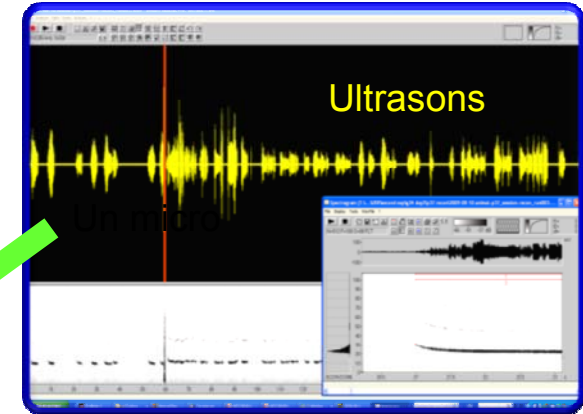
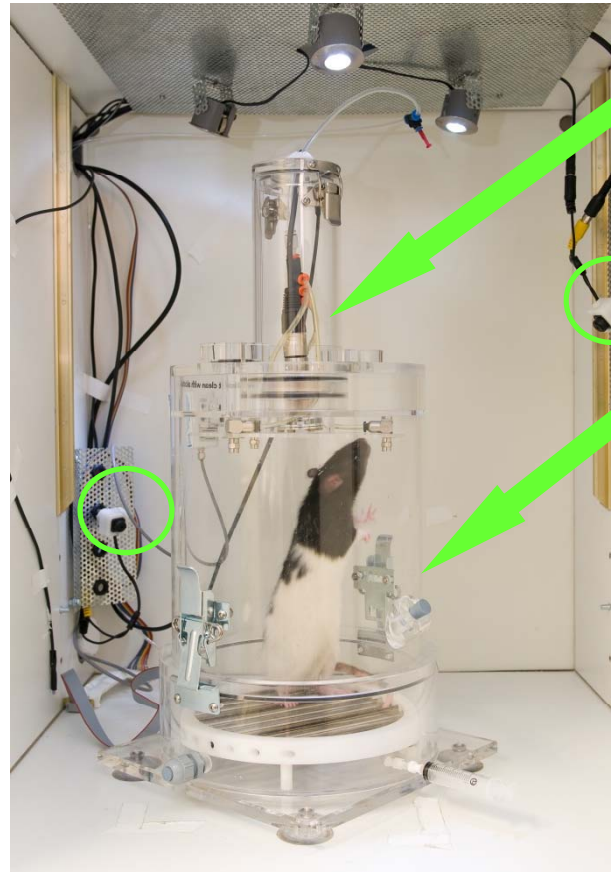
Poste expérimental

Une grande variété de données à acquérir

Olfactomètre, programme d'automatisation



4 caméras, un logiciel volcan



Une cage pléthysmo

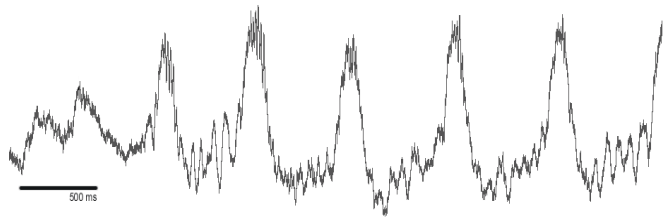


Un logiciel
Neurolabscope

Détection d'oscillations neuronales

Objectif : permettre une analyse détaillée des oscillations

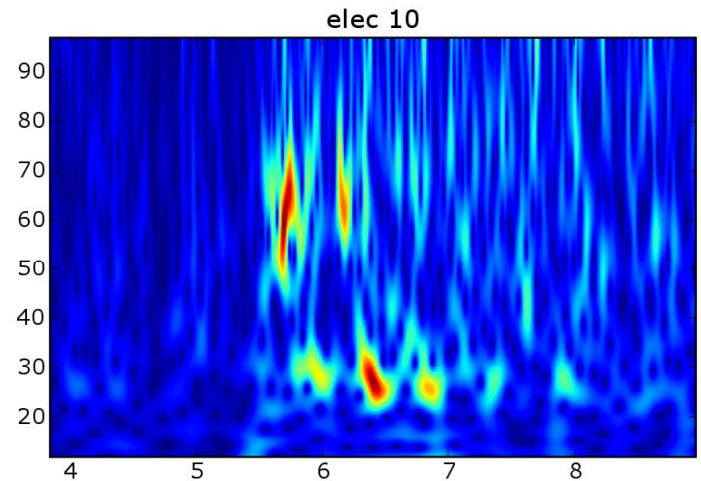
Signal extracellulaire



Transformée
en ondelette



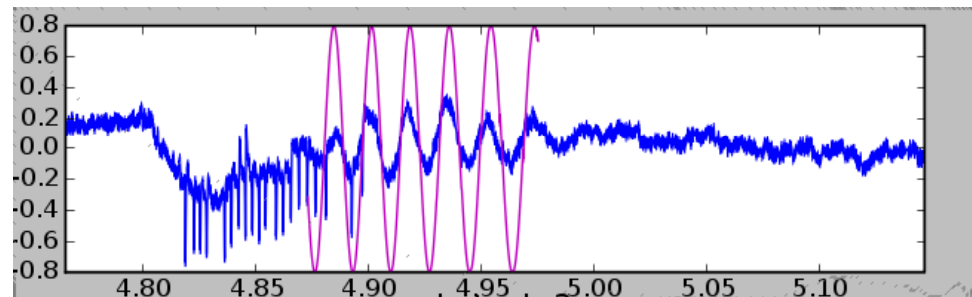
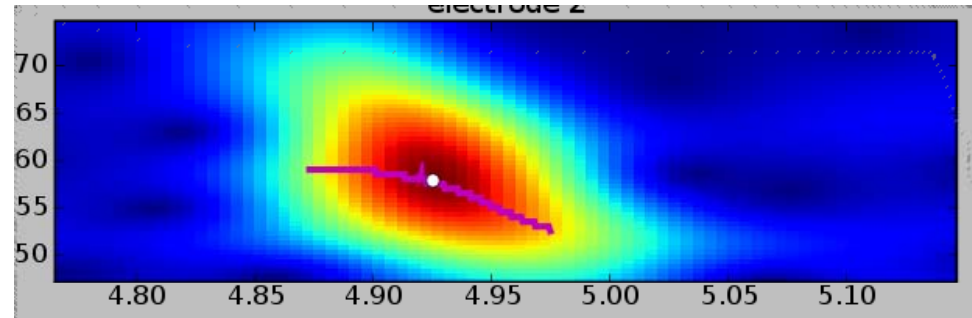
Carte temps-fréquence



Méthodes des lignes de crêtes

(Roux et al, 2007)

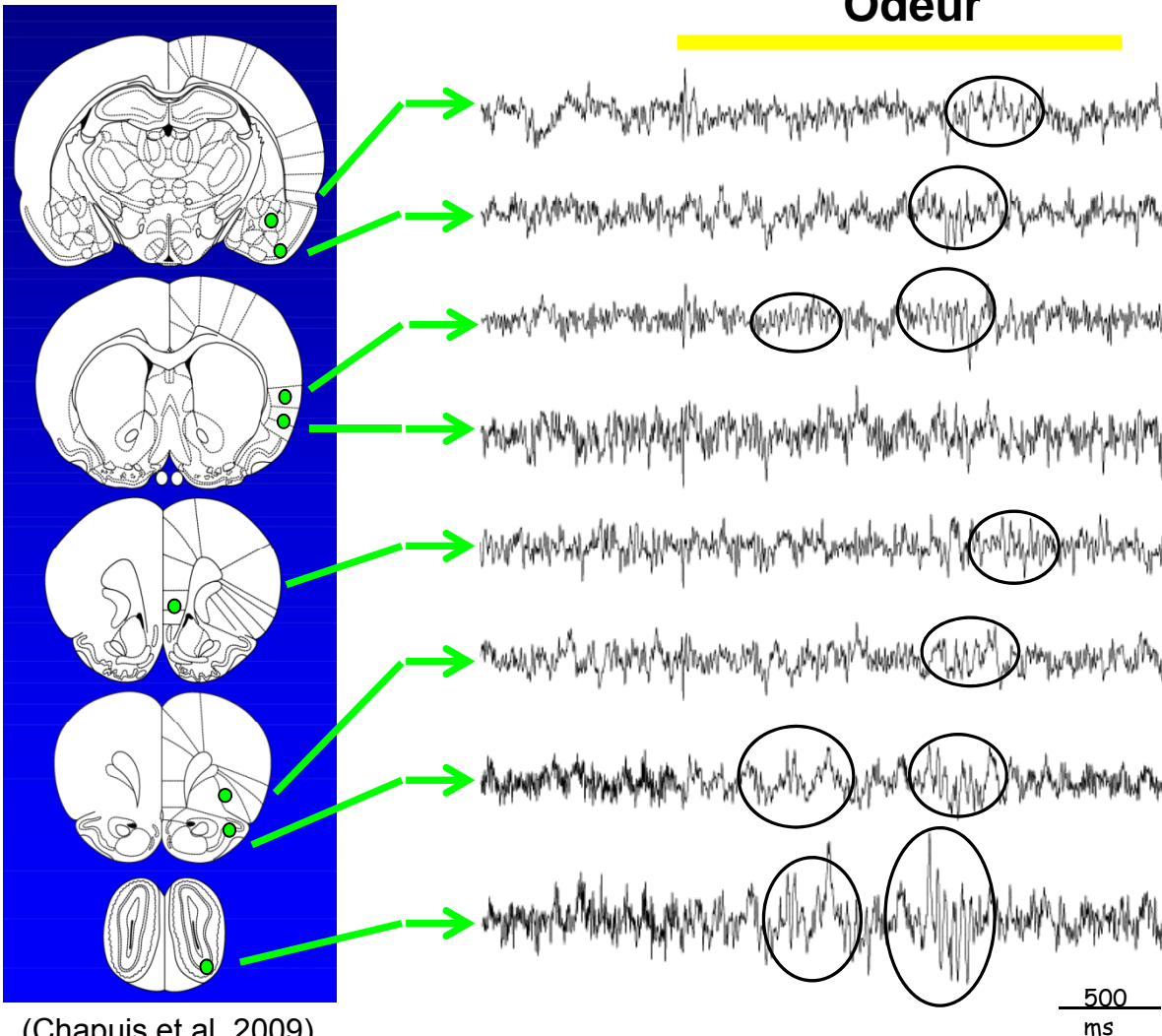
- Temps et durée
- Phase instantanée
- Fréquence instantanée
- Puissance



Application : corrélation inter-structures de l'activité oscillatoire



Odeur

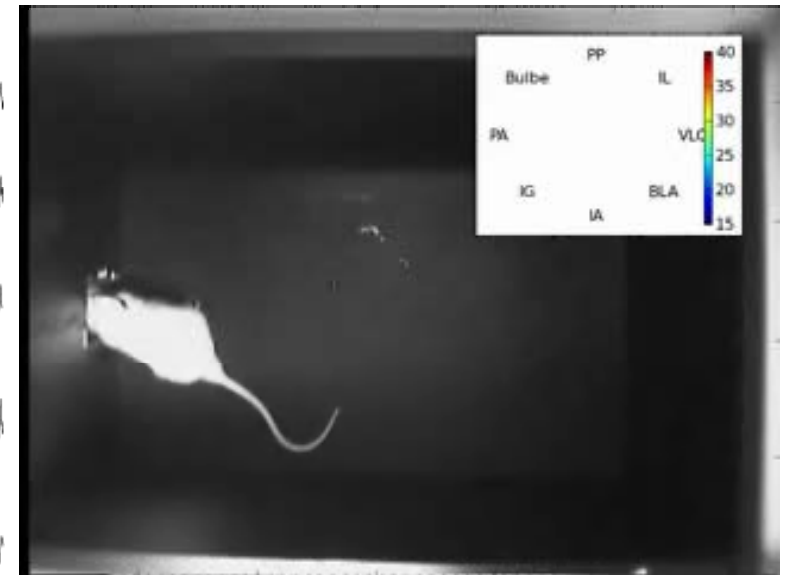
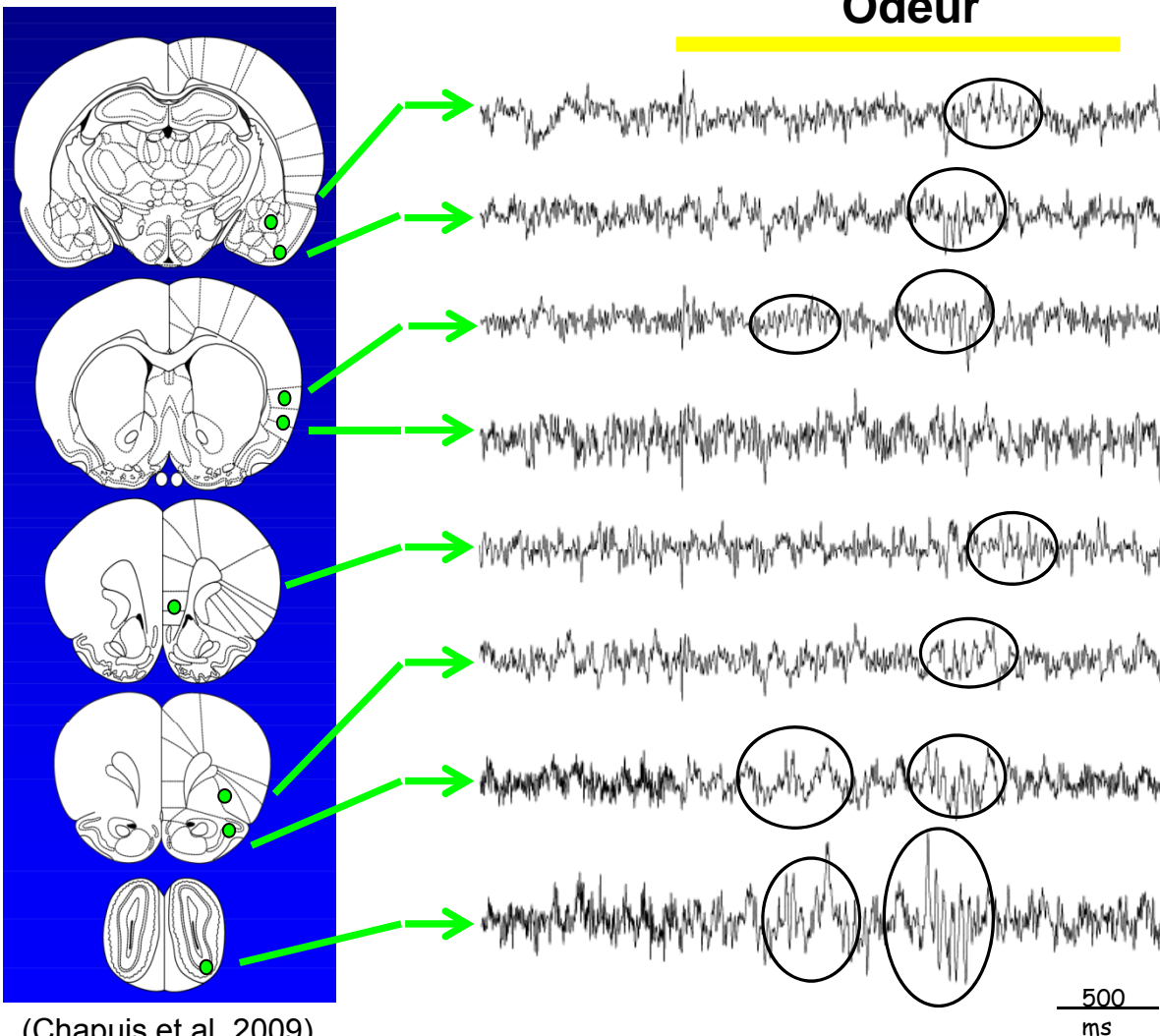


Analyse du signal (1)

Application : corrélation inter-structures de l'activité oscillatoire



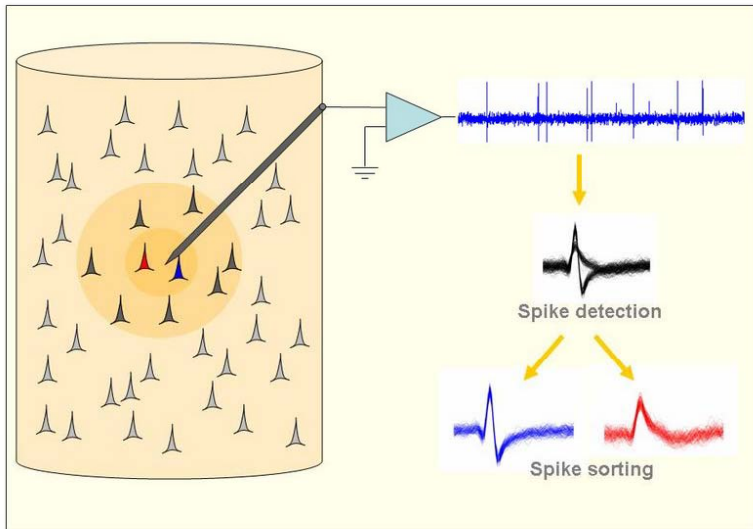
Odeur



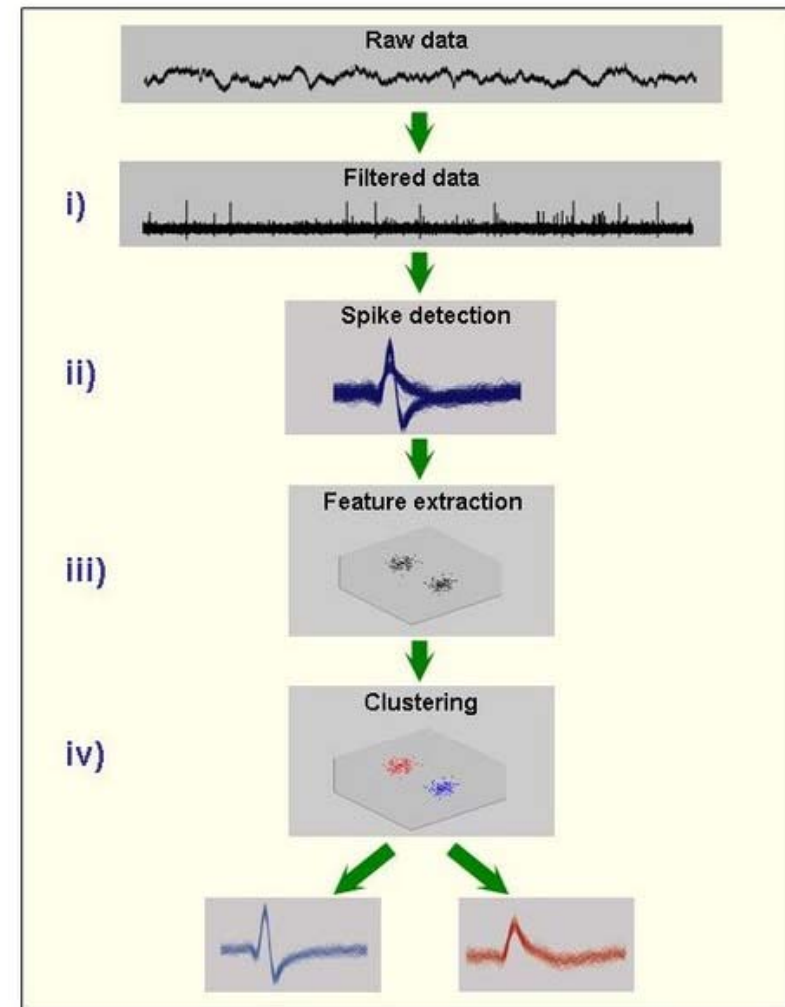
Observation d'une dynamique de réseau inter-structures

Tri des potentiels d'actions

Enregistrement extracellulaire de plusieurs neurones simultanément



Tri des potentiels d'action en plusieurs étapes

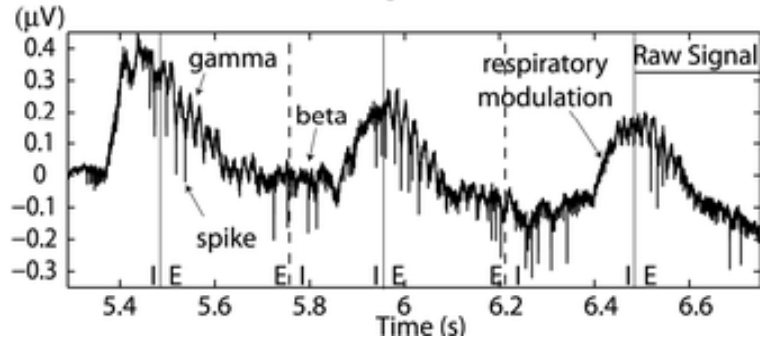


Possibilité de détection multi-électrodes !

Analyse du signal (2)

Application : corrélation entre potentiels d'actions et activités oscillatoires

A Raw extracellular signal

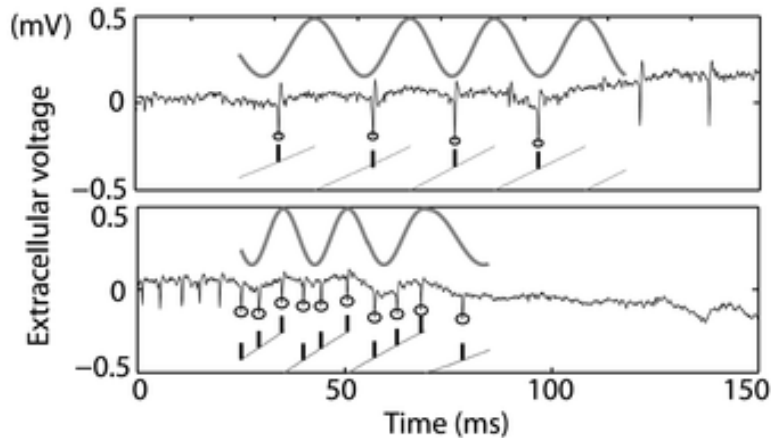


Signal brut avec activité oscillatoire et potentiels d'actions superposés

Détection d'oscillations

Tri des potentiels d'action

Raw Signal-LFP-Spikes



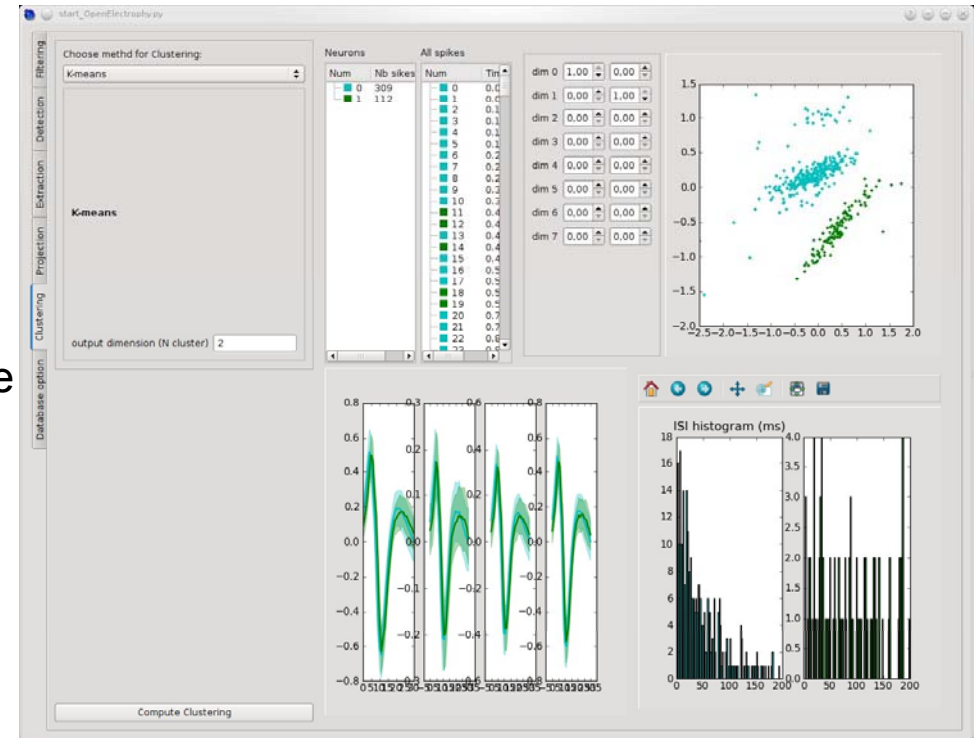
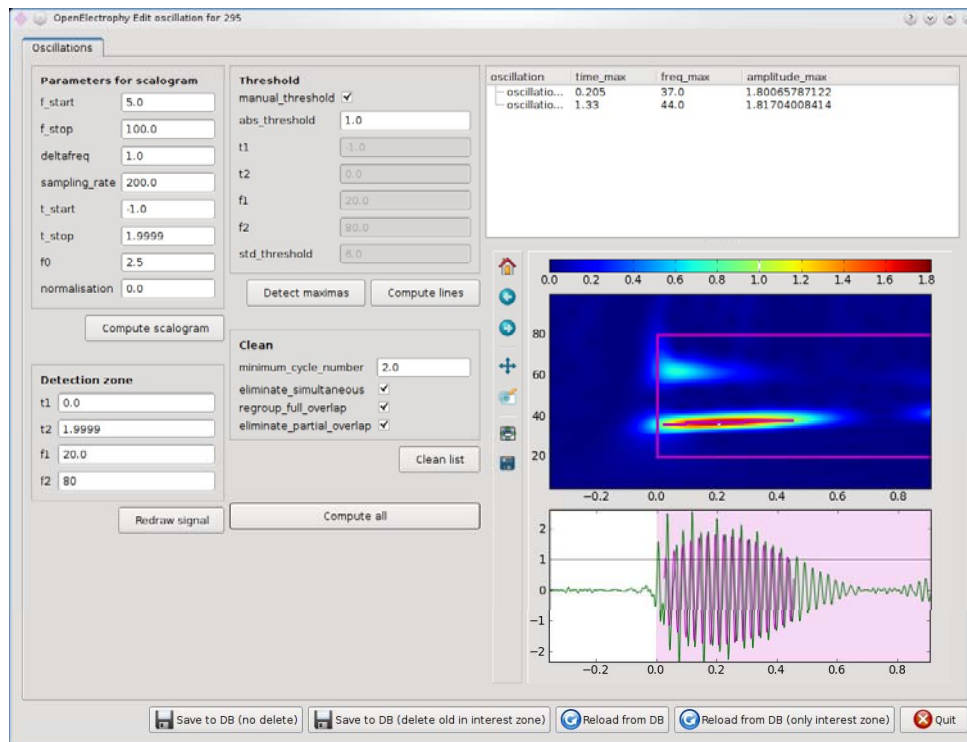
Motifs de décharge spécifiques et corrélés au stimulus observés sur certains neurones

(David et al, 2009)

OpenElectrophy

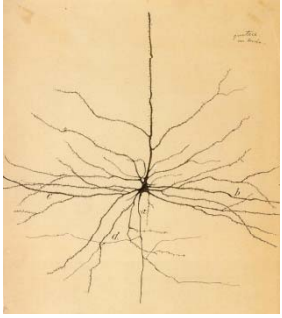
Système de gestion et partage de données électrophysiologiques :

- Import de nombreux formats de données
- Base de données centrale (de type SQL)
- Détection d'oscillations
- Tri de potentiels d'actions
- Bibliothèques de fonctions pour l'écriture de programme d'analyses
- Projet libre basé sur le langage Python



<http://neuralensemble.org/trac/OpenElectrophy>

(Garcia et Fourcaud-Trocmé, 2009)



Dynamique neuronale

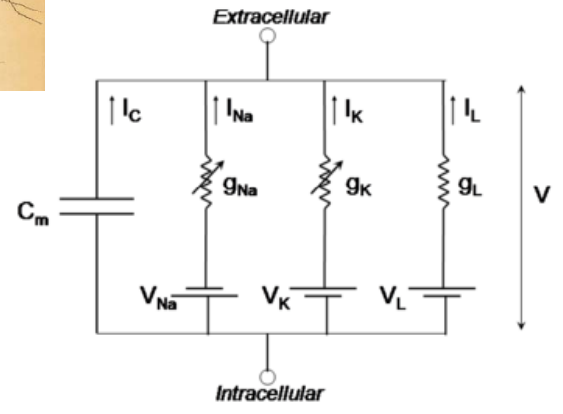
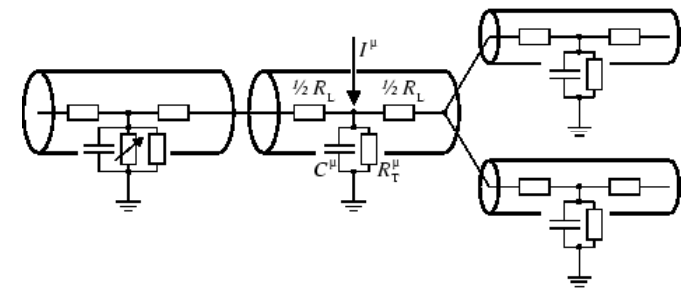


Schéma électrique équivalent d'une portion de membrane

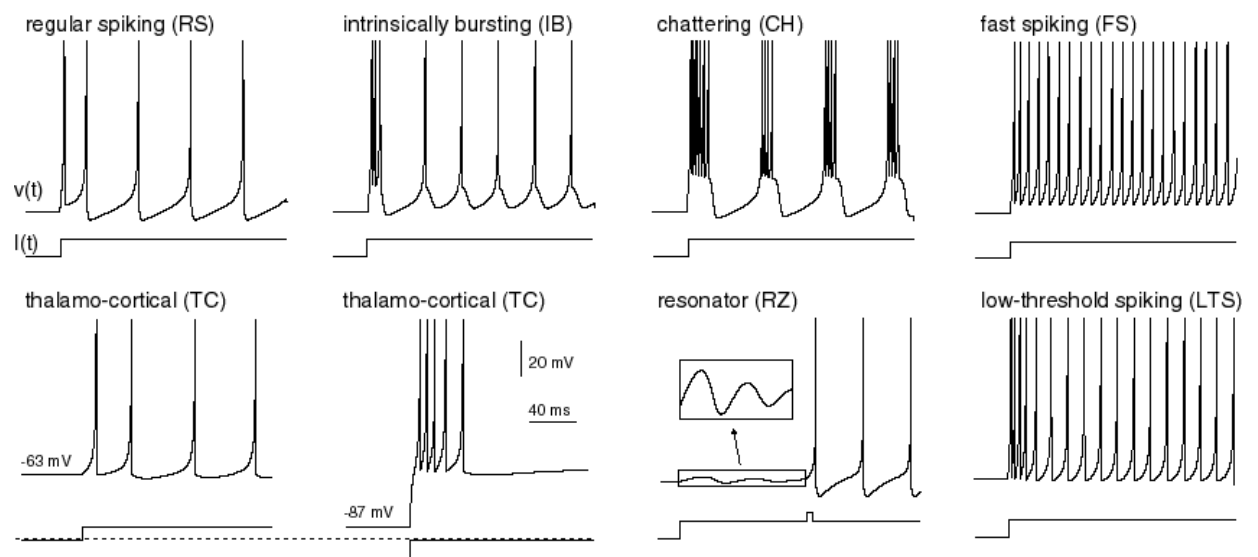


(Gerstner and Kistler, 2002)

Modélisation de la morphologie neuronale par compartiment

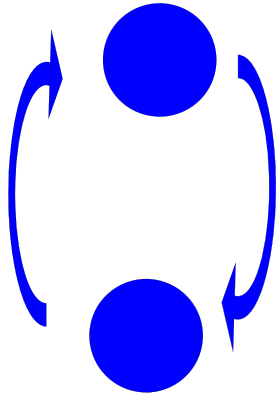
Dynamique de décharge d'un modèle simple

(2 variables, 4 paramètres)

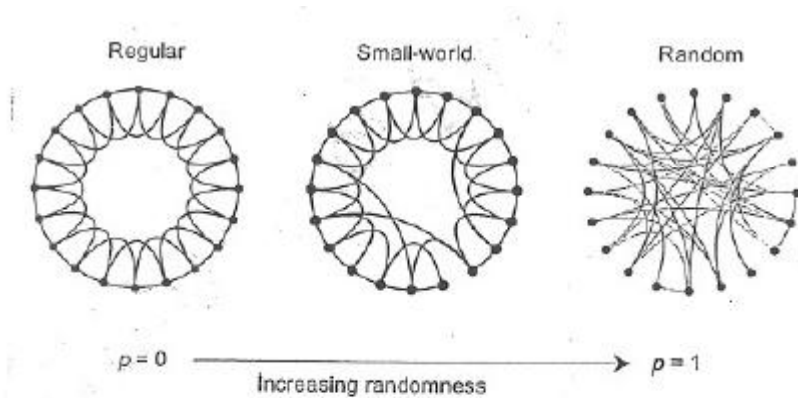


(Izhikevich, 2003)

Quelle topologie de réseau ?



Le réseau le plus simple, 2 neurones en interaction



Réseaux plus complexes :

- Tous connectés
- Connexions locales symétriques
- Réseaux dilués (peu de connexions aléatoires)
- Connectivités intermédiaires (par exemple : petit monde)

Réseaux « réalistes » décrivant une aire corticale, voire le cerveau entier...

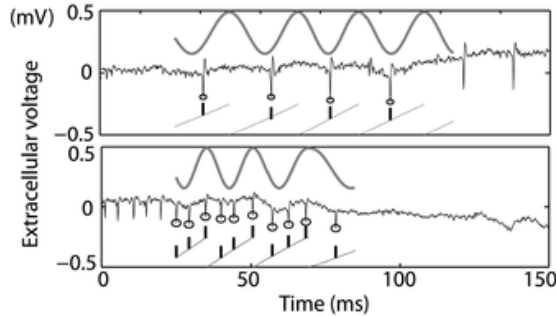
Simulateurs spécialisés : NEURON, Genesis, Brian, NEST

Bases en ligne : ModelDB (<http://senselab.med.yale.edu/>),

International Neuroinformatics Coordination Facility (INCF)

La modélisation pour...

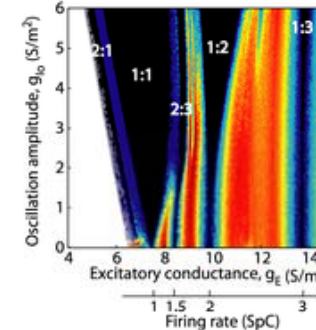
Raw Signal-LFP-Spikes



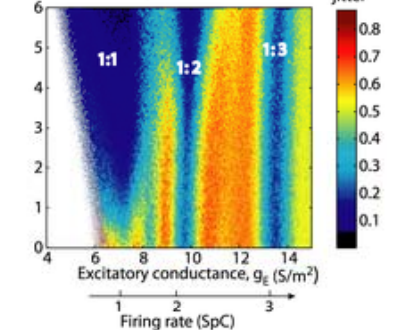
Expliquer



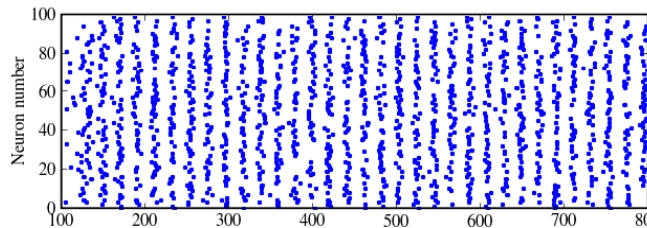
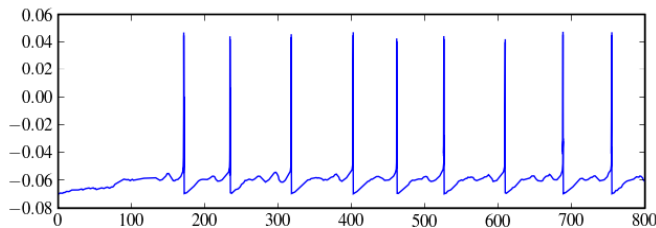
Ci Jitter map



Cii Jitter map with noise

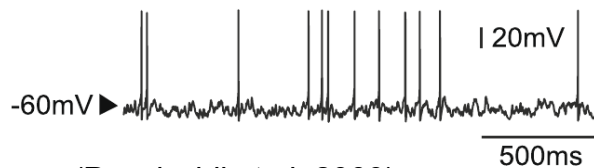
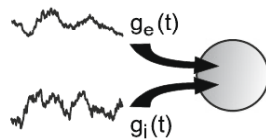


(David et al, 2009)



Proposer et prédire

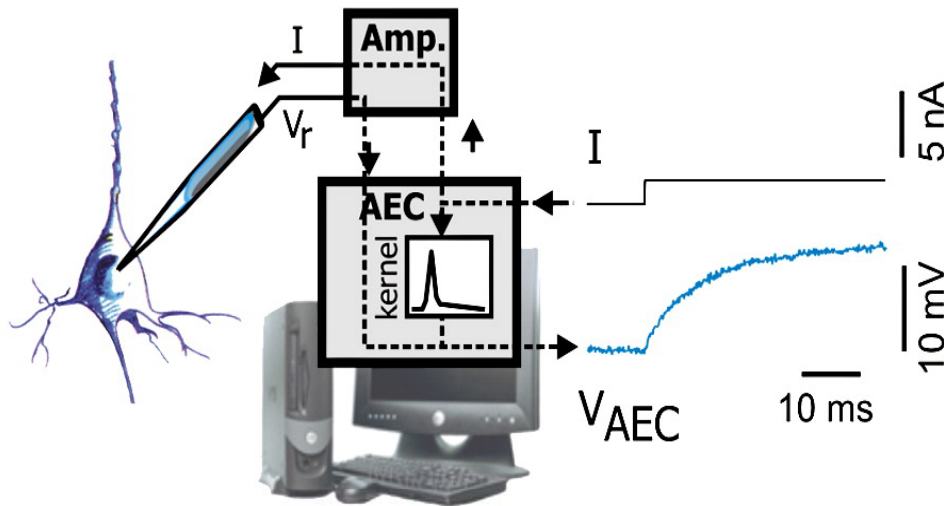
(Voegtlin et al, 2010)
(Brea et al. 2009)



(Pospischil et al, 2009)

Valider des méthodes d'analyse

Interaction modèle-expérience (dynamic clamp)



(Brette et al, 2008)

Simultanément :

- Enregistrement intracellulaire d'un neurone
- Injection d'un courant en fonction d'un modèle dépendant de l'état du neurone

Exemple :

- Mimer un courant intrinsèque
- Interaction avec un neurone artificiel

Limitations :

- vitesse d'exécution du modèle pour rester en temps-réel
- prise en compte des effets de filtrage dus à l'électrode

Interdisciplinarité !

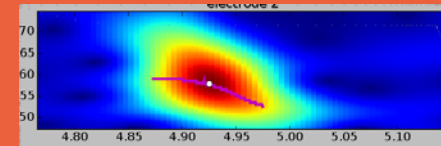
Poste
expérimental



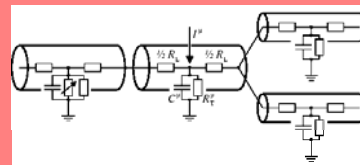
Neurobiologie



Traitement
du signal



Modélisation



n-s-c · c
neurosciences · sensorielles · comportement · cognition

UMR 5020



Conclusion

Deux formes d'interaction entre biologie et mathématiques/physique/informatique :

Analyse du signal
(oscillations, potentiels
d'actions, causalité)



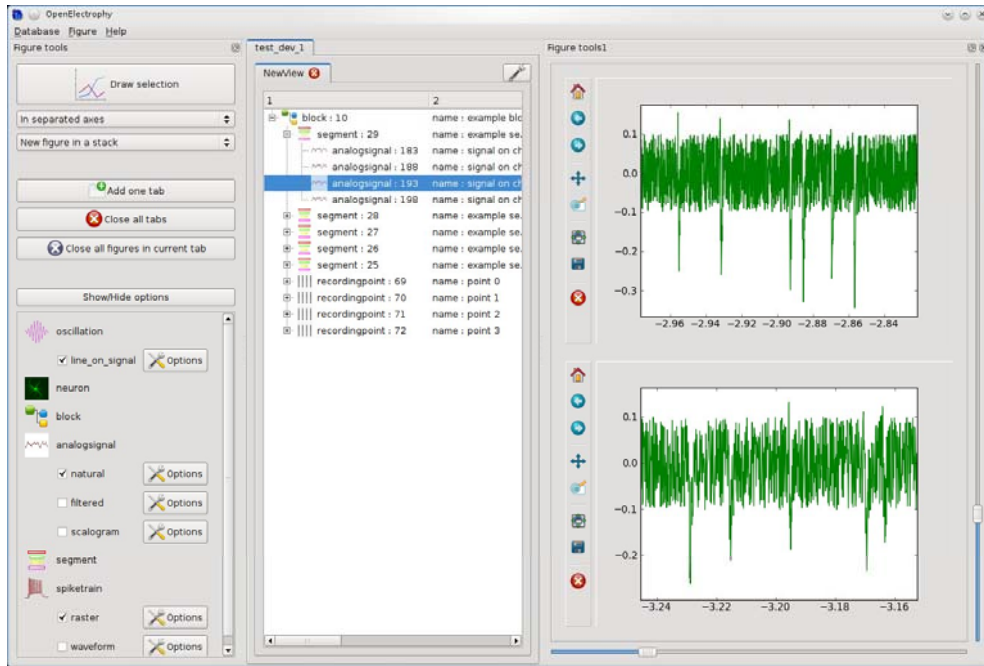
Problèmes relativement bien posés : possibilité d'utiliser directement les outils théoriques développés dans d'autres domaines (dans certaines limites)

Modélisation de neurones
et de réseaux de neurones



Problèmes relativement mal posés (multiplicité des échelles possibles, mauvaises connaissances des paramètres) : une collaboration forte avec des expérimentateurs est nécessaire (mais les outils théoriques des autres domaines sont indispensables)

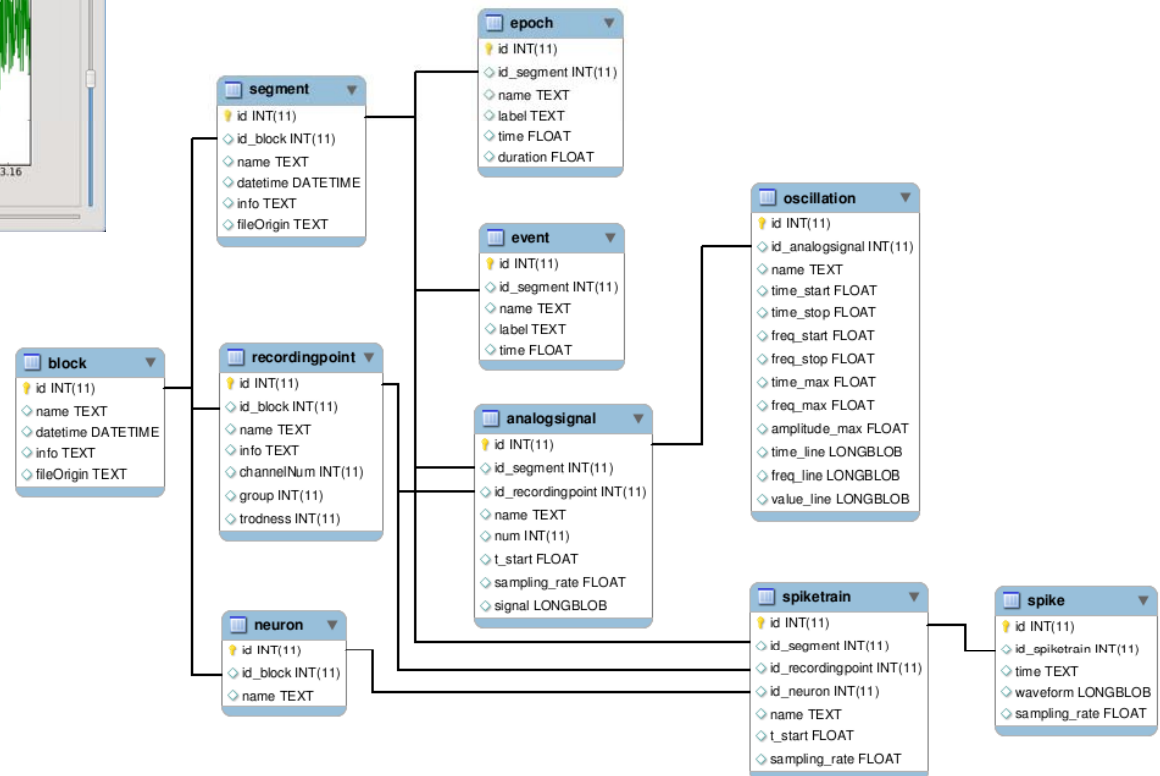
Gestion des données expérimentales : base de données SQL



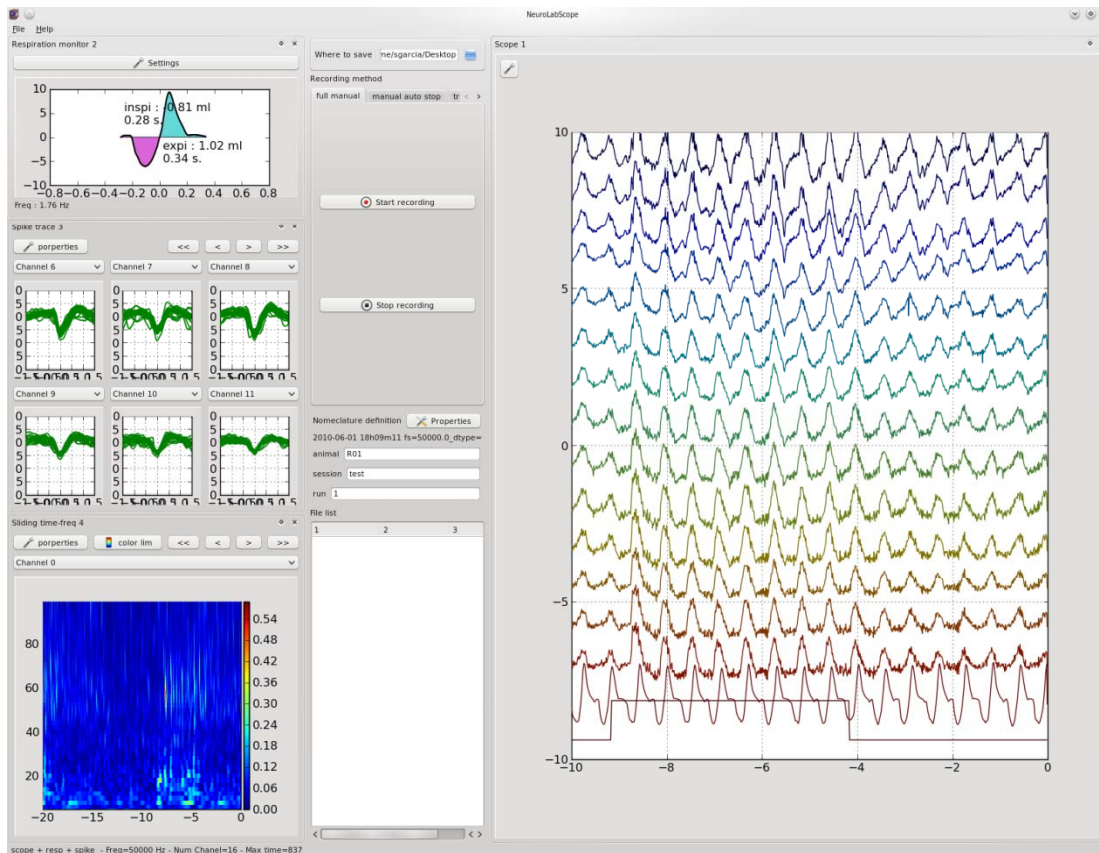
- Simplifier la gestion des données
- Fusionner les données comportementales et électrophysiologiques

• Avoir plusieurs « vues » de ses données

• Faciliter le tri des données

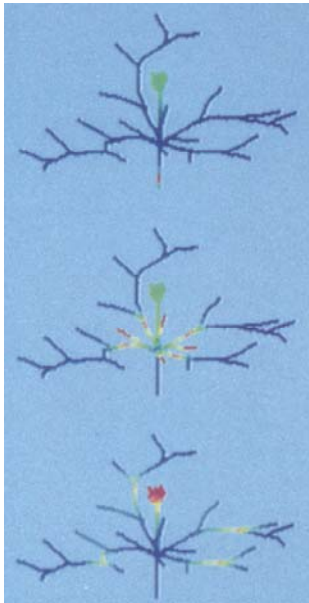


Analyse du signal en temps-réel

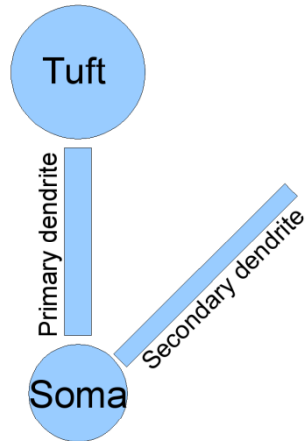


- Retour en temps réel sur l'activité fréquentielle, l'activité de décharge, données comportementales
- Possibilité d'adaptation immédiate du protocole

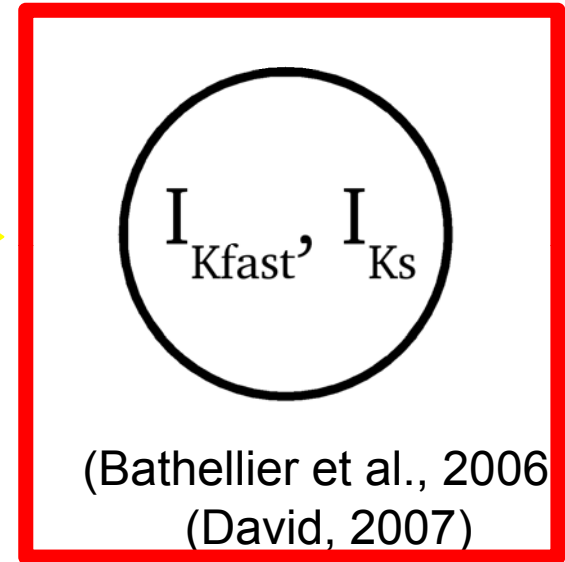
Exemple : modèles d'une cellule mitrale



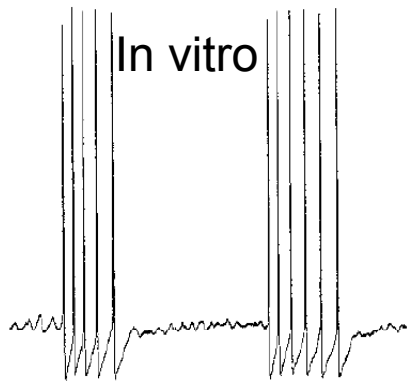
(Bhalla and Bower, 1993)



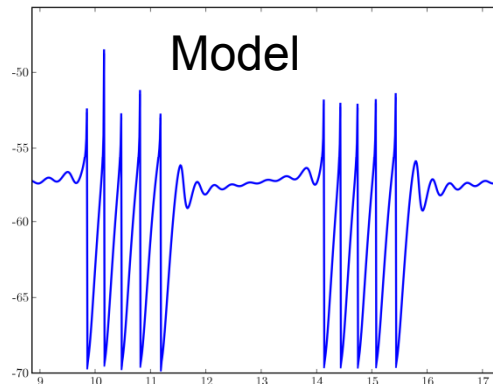
(Davison et al., 2000)
(Rubin and Cleland, 2006)



Propriétés de résonance :



(Desmaisons et al., 1999)

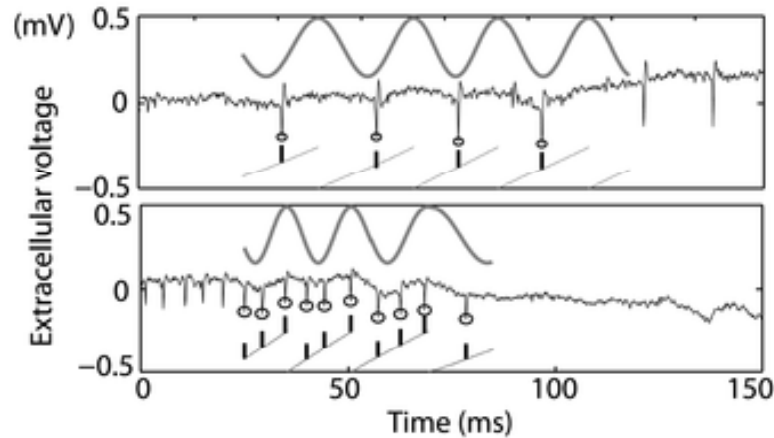


Effet sur :
Propriétés de synchronisation
Réponse au bruit
Distribution de la décharge
Rebonds

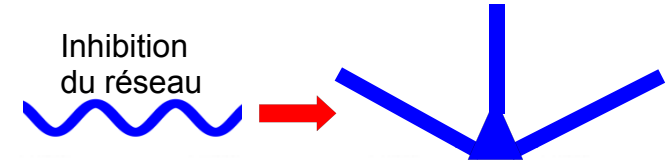
Expliquer les motifs de décharge par un phénomène d'entraînement

Expérience

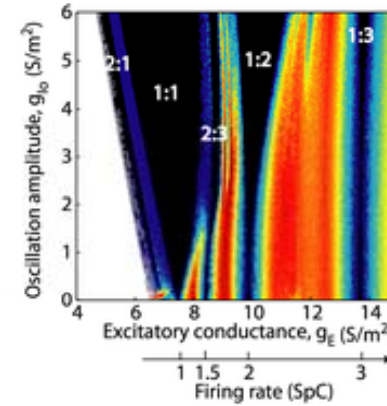
Raw Signal-LFP-Spikes



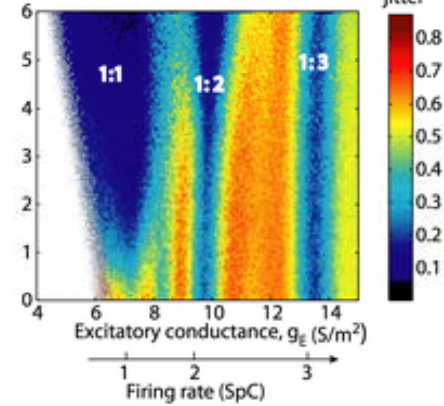
Modèle



Ci Jitter map

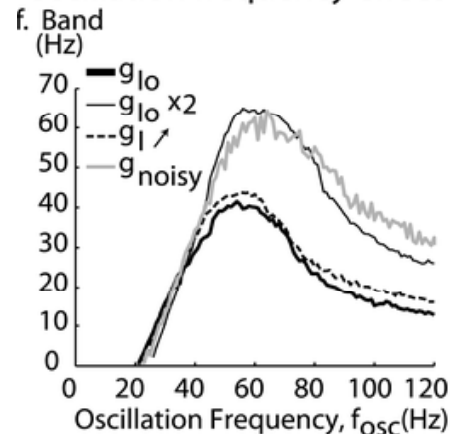


Cii Jitter map with noise



(David et al, 2009)

Oscillation frequency effect



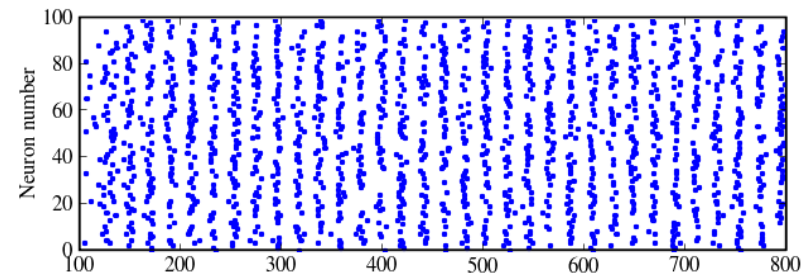
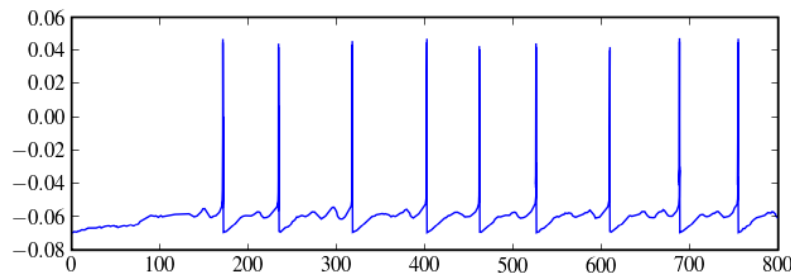
Les motifs de décharge peuvent être expliqués par l'entraînement des cellules mitrales par une oscillation synaptique.

Les propriétés de résonance de la cellule mitrale déterminent la bande de fréquence d'entraînement maximal.

Proposer un mécanisme contrôlant la fréquence des oscillations du réseau du bulbe olfactif

100 cellules mitrales

couplées par une cellule granulaire avec des synapses graduées



(Voegtlin et al, 2010)
(Brea et al. 2009)

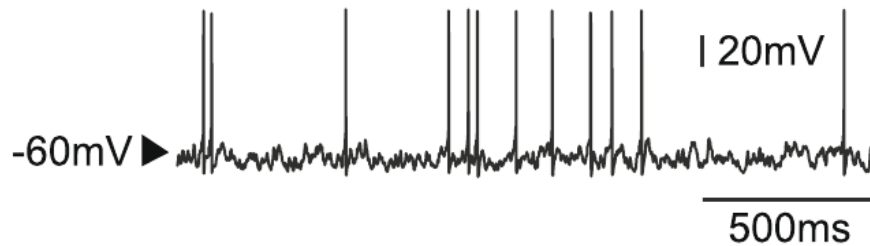
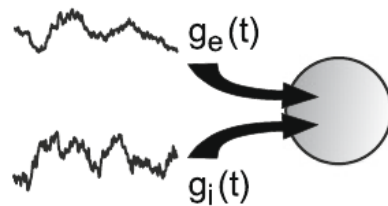
Synchronisation des oscillations sous-limaires des cellules mitrales

Contrôle de la fréquence d'oscillation du réseau
par les propriétés de résonance des cellules mitrales

=> Prédiction sur l'effet d'un blocage pharmacologique de cette résonance

Utiliser un modèle pour valider une méthode d'analyse

Exemple : estimation des propriétés statistiques des conductances synaptiques



(Pospischil et al, 2009)

Calcul analytique possible sur un modèle simple (neurone passif)

Simulation de modèles de neurones pour :

- 1) Vérifier la validité des approximations faites dans le calcul
- 2) Valider le résultat dans des modèles plus réalistes biologiquement